

AUS DER ABTEILUNG FÜR KLINISCHE NEUROPHYSIOLOGIE

Leitung: Priv.-Doz.Dr. J. KUGLER

DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Komm.Direktor: Prof.Dr.M. KAESS

D I E S E D I E R E N D E W I R K U N G E I N E S
A N A L G E T I K U M S I M V E R G L E I C H Z U
E I N E M A N T I H I S T A M I N I K U M U N D
P L A C E B O

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rainer Ernst W i t t m a n n

aus München

München 1969

1970

AUS DER ABTEILUNG FÜR KLINISCHE NEUROPHYSIOLOGIE

Leitung: Priv.-Doz.Dr. J. KUGLER
DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Komm.Direktor: Prof.Dr.M. KAESS

D I E S E D I E R E N D E W I R K U N G E I N E S
A N A L G E T I K U M S I M V E R G L E I C H Z U
E I N E M A N T I H I S T A M I N I K U M U N D
P L A C E B O

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rainer Ernst W i t t m a n n

aus München

München 1969

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der
Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

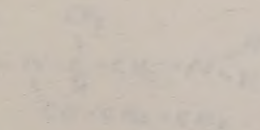
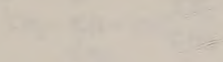
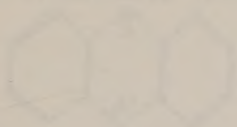
Berichterstatter: Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Kaess
Dekan: Prof. Dr. E. Kraft
Tag der mündlichen Prüfung: 14. 7. 70



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.	PROBLEM	5
II.	METHODE	7
	1. EEG u. Schlafstiefenbestimmung	7
	2. Versuchsanordnung	8
III.	MATERIAL	10
	1. Versuchspersonen	10
	2. Zwischenfälle	10
IV.	RESULTATE	11
	1. Graphische Darstellungen	12
	2. Zahlenwerte	15
	3. Subjektive Wirkung der Präparate	17
V.	DISKUSSION	18
	1. Auswertung der Schlafstiefen	18
	2. Vegetativum	20
	Lidflattern	20
	Langsame Augenbewegungen	20
	Mikrovibration	25
	Puls und Atmung	27
	Blutdruck	27
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	28
VII.	LITERATUR	30

Meiner lieben Frau.



I. Problem

Eine sedierende Wirkung von Analgetika ist heute vorallem deshalb unerwünscht, weil dadurch die Fahrtüchtigkeit der Patienten stark eingeschränkt wird.

Die müdemachende Wirkung eines jeden neuen Analgetikums ist daher genau zu prüfen.

In Nachfolgendem wird diese Prüfung an dem z. Zt. in klinischer Erprobung stehenden Präparat BAYER 4503 durchgeführt.

Zur Untersuchung gelangten die äußerlich gleichen Substanzen X, Y und Z, deren verschiedene Wirkungen weder dem Versuchsleiter, noch den Versuchspersonen bekannt waren.

Es handelt sich dabei:

- 1) um ein Placebo, im doppelten Blindversuch "Y" bezeichnet
- 2) um Promethazin (1,22) im Versuch "Z" bezeichnet

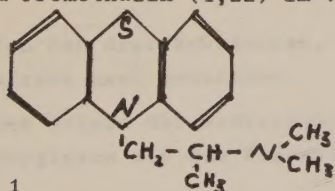


Abb. 1

10-(-2- Dimethylamino-propylphenothiazin) Promethazin (Atosil ^R)

Promethazin ist ein Antihistaminikum mit starker sedierender Wirkung (1,22) und parasympathicomimethischem Effekt.

- 3) um das Präparat BAYER 4503, im Versuch "X" bezeichnet.

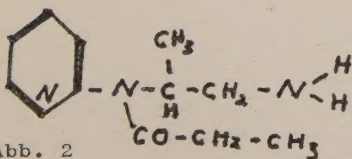


Abb. 2

Die Pyrazolone sind als Analgetika lange bekannt und wurden 1883 erstmals von KNORR synthetisiert (1).

Aufgrund eines optisch aktiven C-Atoms haben wir eine linksdrehende Form, eine rechtsdrehende Form und ein Racemat.

Das Präparat liegt als Racemat vor.

Weiterhin haben Untersuchungen am Affen mit dem Präparat BAYER 4503 ergeben: (10)

- 1) Keine Suchtgefahr
- 2) Keine Wirkung auf den Blutdruck
- 3) Wirkungseintritt 5 - 10 Minuten nach Einnahme
- 4) Verträglichkeit gut
- 5) Wirkungsdauer 3 - 4 Stunden
- 6) Leicht müdemachender Effekt
- 7) Keine Nebenwirkung

Von den drei Substanzen, welche zu untersuchen waren, wirken zwei sedierend.

Die Stärke der sedierenden Wirkung muß aus dem Vergleich mit den Placebomeßwerten ersichtlich werden.

II. Methode

Die bewährteste Methode zur Messung der sedierenden Wirkung eines Medikamentes ist die Schlafstiefenbestimmung über das EEG. (6,8,9)

Diese stützt sich auf die Arbeiten von Dement und Kleitmann (4,5) Gibbs (7) Roth (16) und Loomis (25).

Die Auswertung erfolgte in vorliegender Arbeit visuell im 40-Sekunden-Intervall, nachdem von Kugler (12) modifizierten Schema von Loomis.

Die führenden Kennzeichen der einzelnen Schlafstadien sind aus Abb. 3 ersichtlich.

STADIENBEZEICHNUNG					EEG - MUSTER		
GIBBS	DEMENT Ftz. Aut.	LOOMIS	VERHALTEN		ROTH	FÜHRENDES KENZ.	REAKTION
			Wachheit	A ₀		Normvariante	Lidschlußeffekt
very slight sleep	I	A	Ermüdung	A ₁ A ₂	1	α diffus α spärlich	Lidschlußeffekt
		B	Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂	2a 2b 2c	flache θ ω klein ω hoch	fehlt Vertex - Wellen
Light s.	II	C	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe θ, 30 % t hohe θ, 50 % t hohe θ, 80 % t	K - Komplex
moderately deep s.	III	D	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ, 30 % t δ, 50 % t δ, 80 % t	breite K-Kompl. δ - Aktivität
		E	Tiefer Schlaf	E	5	δ kontinuierlich	fehlt
very deep s.	IV						
early morning s.	V		Periode d. Augen - bewegungen	PAB		A ₁ - B ₂	fehlt (B ₀) oder Vertex Wellen
			1/REM = rapid eye movements			Augenbewegungen	

Abb. 3

Schlafstadien nach Kugler. Aus "Kugler J. Elektroencephalographie in Klinik und Praxis G. Thieme" Stuttgart 1966

Um mit den Schlafstadien rechnen zu können, wurde

$$A_0 = 0 \quad A_1 = 1 \quad \text{usw.} \quad E = 12 \quad \text{gesetzt.}$$

V e r s u c h s a n o r d n u n g :

Der Test wurde als Doppelblindversuch durchgeführt. Weder Versuchsleiter noch Versuchsperson sollten über die Wirkungen der äußerlich gleichen Tabletten X, Y, Z Bescheid wissen.

In Wirklichkeit konnte aber nicht verhindert werden, daß sich die subjektiven Wirkungen der einzelnen Präparate unter den Versuchspersonen herumsprachen. Man hätte die Bezeichnungen noch weiter verschlüsseln sollen.

Die Versuche fanden vormittags statt.

Die Präparate wurden 1 Stunde vor Beginn der EEG-Ableitungen eingenommen.

Der Abstand zwischen zwei Versuchen an einer Person war mindestens 1 Woche.

Blutdruck wurde gemessen:

- 1) Vor der Tabletteneinnahme
- 2) Vor der EEG-Ableitung
- 3) Nach der EEG-Ableitung

Abgeleitet wurde mit einem EEG-Gerät "NEUROSCRIPT EC 97" der Firma HELIGE.

Von den 12 Kanälen des Gerätes wurden 8 für das EEG benötigt.

Auf den restlichen Kanälen wurden Okulogramm, Mechanogramm, EKG (rechter Arm - linker Arm) und Atemfrequenz registriert.

Die Ableitung des EEG erfolgte bipolar, in der paramedianen Längsreihe

fronto - praecentral
praecentral - zentral
zentral - parietal
parietal - occipital (Abb. 4)

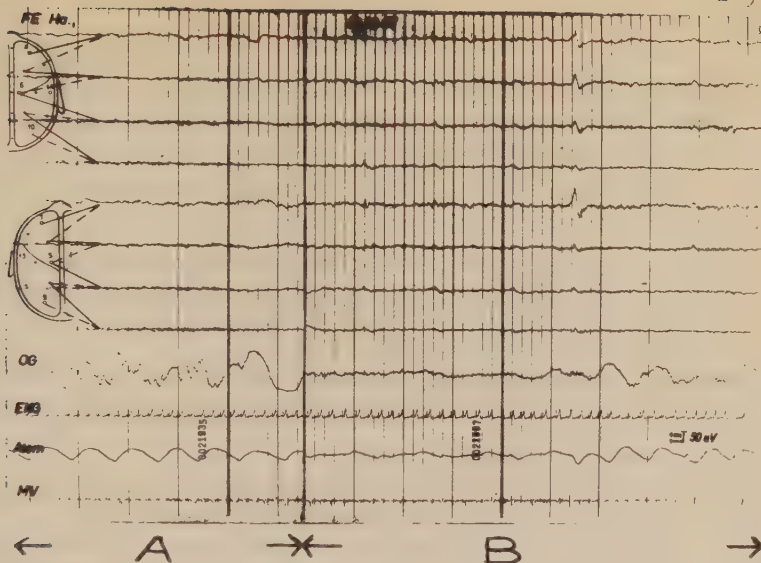


Abb. 4 Ableitung von einer gesunden, männlichen 27-jährigen Versuchsperson

Bildteil A: Wachzustand, regelmäßige alpha-Tätigkeit mit Übergang in Schläfrigkeit (B_0) mit flachen theta-Wellen. Okulogramm (OG): Lidartefakte mit nachfolgenden langsamen Augenbewegungen (LAB).

EKG: Pulsfrequenz 75/min.

Atemfrequenz: 20/min.

Mikrovibration (MV): keine Myokloni.

Bildteil B: Einschlafstadien (B_1) mit weiterbestehender theta-Tätigkeit, sigma-Spindeln, Vertexwellen und einem K-Komplex.

Okulogramm: keine Bulbusbewegungen.

Nach K-Komplex erneutes Auftreten von LAB.

EKG: Pulsverlangsamung auf 65/min, nach K-Komplex Beschleunigung auf 70/min.

Atemung: Flach, Frequenz: 15/min nach K-Komplex 22/min.

MV: unverändert.

Die Elektroden für das O k u l o g r a m m , zur Messung der langsamen A u g e n b e w e g u n g e n (LAB) und des L i d f l a t t e r n s , wurden beidseitig am lateralen Lidwinkel festgeklebt.

Die M i k r o b e w e g u n g e n (MV) wurden über einen Mikrovibrationsmesser (PHILIPS), der mit den Beinen der Versuchspersonen in Kontakt stand, aufgezeichnet.

Die A t e m f r e q u e n z wurde über einen Quetsch-Kondensator, der auf den unteren Rippenbögen der Versuchsperson festgeschnallt war, registriert.

Die P a p i e r g e s c h w i n d i g k e i t betrug 7,5 mm/sec.

Nach jedem Versuch wurde die Versuchsperson nach den subjektiven Wirkungen der Präparate befragt.

III. M a t e r i a l

Für die Versuche hatten sich 12 Versuchspersonen im Alter von 20 - 30 Jahren zur Verfügung gestellt.

Davon waren sechs männlichen und sechs weiblichen Geschlechts.

Einer weiblichen Versuchsperson wurde es 100 Minuten nach Einnahme von "Z" schlecht.

Um dennoch Vergleiche ziehen zu können, wurden die Meßwerte entweder mit dem arithmetischen Mittel der vorhergegangenen 10 Werte ergänzt, wie bei den Meßreihen von Puls, Atmung, Mikrovibration, Schlaftiefe, oder aber vollkommen weggelassen. Dies wurde durchgeführt bei den Werten für die langsamen Augenbewegungen und für das Lidflattern.

Die Aufzeichnungen der Atemfrequenz waren aus technischen Gründen so schlecht, daß hier nur mit 10 Versuchspersonen gerechnet werden konnte.

IV. R e s u l t a t e

Die Auswertung der Messungen erfolgte in Intervallen von 40 Sekunden (bei Schlaftiefe, langsamen Augenbewegungen, Mikroviolation und Lidflattern), bzw. in Abständen von 1 Minute (Puls, Atemfrequenz).

1. G r a p h i s c h e D a r s t e l l u n g e n

a) D i a g r a m m e

Die Abbildungen 5 - 7 zeigen die Mittelwertskurven aller Messungen für die einzelnen Präparate in je einem Diagramm zusammengestellt.

In Abb. 11 S. 21 wird in Summenkurven die Zu- oder Abnahme der langsamen Augenbewegungen pro Minute verglichen.

Abb. 14 S. 25 zeigt dasselbe für die Mikroviolation.

b) D a r s t e l l u n g e n i n S ä u l e n

In Abb. 8 wird der prozentuale Anteil der einzelnen Schlaftiefen miteinander verglichen.

Abb. 10 stellt die mittlere Schlaftiefe bei den einzelnen Präparaten dar.

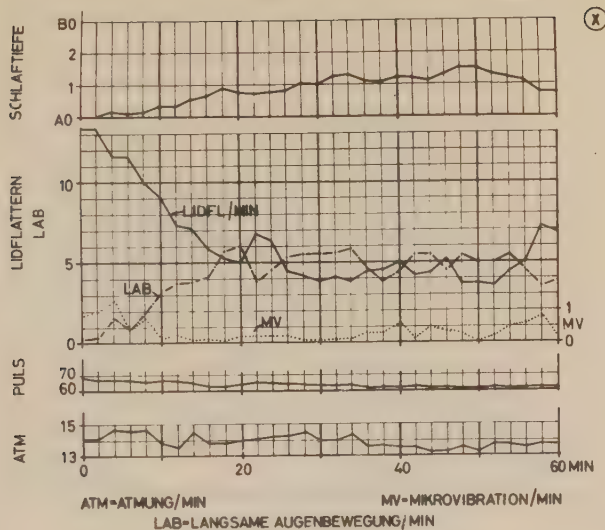


Abb. 5 Zusammenstellung der Mittelwertskurven für Präparat "X" (Pyrazolonderivat)

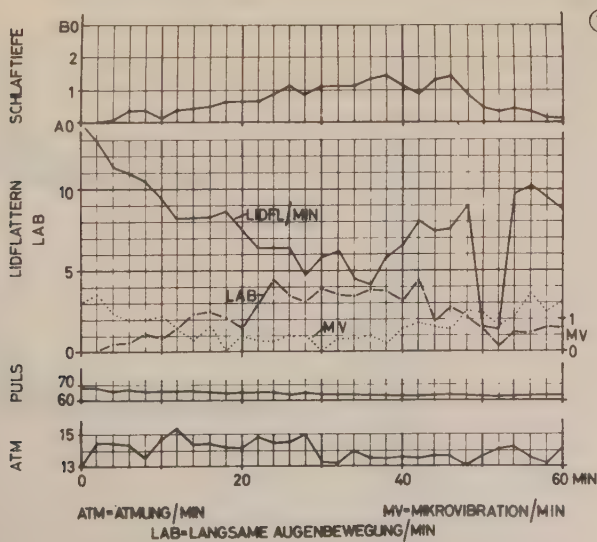


Abb. 6 Zusammenstellung der Mittelwertskurven für Präparat "Y" (Placebo)

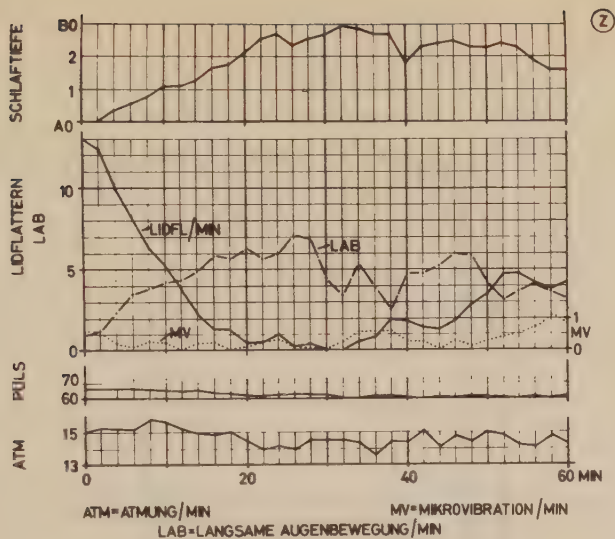


Abb. 7
 Zusammenstellung der
 Mittelwertskurven
 für Präparat "Z"
 (Prometazin)

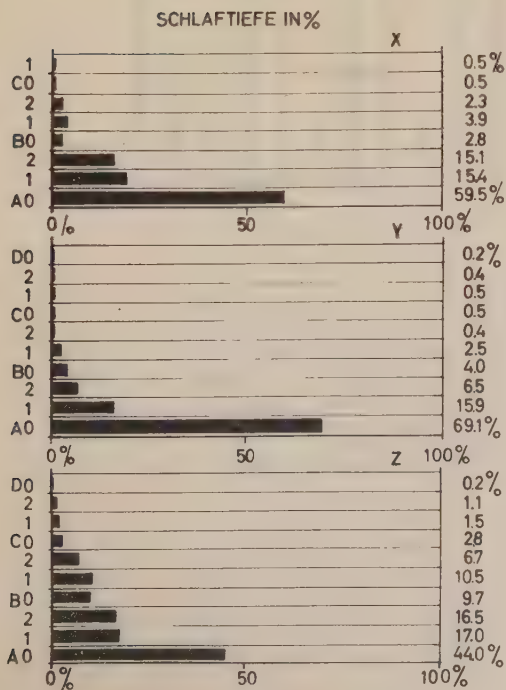


Abb. 8
 Schlafteufen in
 Prozenten

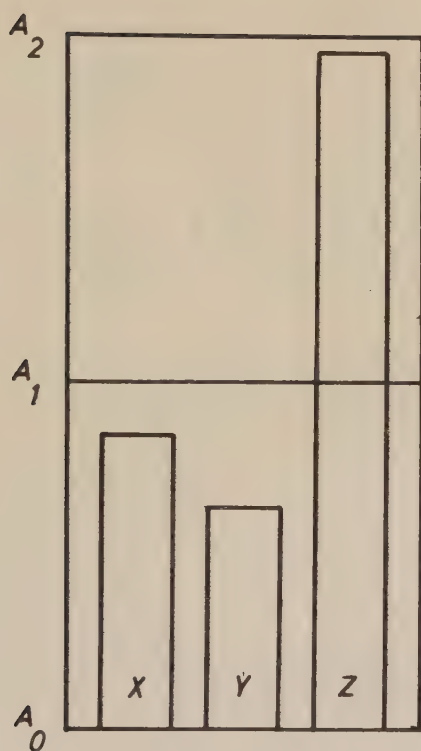


Abb. 10 Die mittleren Schlafstiefen für

X = 0,85 (Pyrazolon)

Y = 0,65 (Placebo)

Z = 1,95 (Prometazin)

2. Zahlenwerte

Arithmetisches Mittel der Schlaftiefe bei

X = 0,85 (Pyrazolon)

Y = 0,65 (Placebo)

Z = 1,95 (Prometazin)

Aufteilung der Schlafstadien in Prozenten

X	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁		
	59,5 %	15,4 %	15,1 %	2,8 %	3,9 %	2,3 %	0,5 %	0,5 %		
Y	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D
	68,1 %	15,9 %	6,5 %	4,0 %	2,5 %	0,4 %	0,5 %	0,5 %	0,4 %	0,2 %
Z	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D
	33,7 %	17,0 %	16,5 %	9,7 %	10,5 %	6,7 %	2,8 %	1,5 %	1,1 %	0,2 %

Eine Ermüdung trat bei

X während 40,5 %

Y während 31,9 %

Z während 66,3 %

der Versuchszeit auf.

Die Schlafmenge, nach WÖHLISCH (22) Schlaftiefe x Zeit, ergibt:

	X	Y	Z
A ₁	15,4	15,9	17,0
A ₂	30,2	13,0	33,0
B ₀	8,4	12,0	29,1
B ₁	15,6	10,0	40,2
B ₂	11,5	2,0	33,5
C ₀	3,0	3,0	16,8
C ₁	3,0	3,5	9,5
C ₂		3,2	8,8
D		1,8	1,8

Weiterhin wurde das arithmetische Mittel gebildet für:

Lidflattern

X = 4,0 (Pyrazolon)

Y = 5,5 (Placebo)

Z = 2,0 (Prometazin)

L A B

X = 2,9 (Pyrazolon)

Y = 1,4 (Placebo)

Z = 2,95 (Prometazin)

Mikrovibration (MV)

X = 0,2 (Pyrazolon)

Y = 0,5 (Placebo)

Z = 0,2 (Prometazin)

Pulsfrequenz pro Minute

X = 63 (Pyrazolon)

Y = 64 (Placebo)

Z = 62 (Prometazin)

Atemzüge pro Minute

X = 13,6 (Pyrazolon)

Y = 13,7 (Placebo)

Z = 14,9 (Prometazin)

Mittelwerte der Messungen des Blutdruckes in mm Hg

	1. Messung 1 Std.vor d.Versuch	2. Messung zu Beginn d.Vers.	3. Messung nach Ende d.Vers.
X	118/78	118/79	116/80
Y	116/75	116/81	116/79
Z	116/78	118/77	111/79

Subjektive Wirkung der Tabletten

VP	X	Y	Z
1	fühlt sich frischer als zuvor	fühlt sich nervös	müde "latschig"
2	Euphorie, pelziges Gefühl im Gesicht	müde	sehr müde, pelzig. Gefühl auf d.Zunge
3	-	-	sehr müde über den ganzen Tag
4	meint X wäre Placebo	-	"bedappert" müde
5	schwindelig	-	1 Std.nach Versuch Dermographismus
6	müde	-	-
7	-	-	den ganzen Tag sehr müde; der VP wurde schlecht
8	müde	-	-
9	Euphorie (Schwips- gefühl), müde	Kopfschmerzen	den ganzen Tag über sehr müde
10	müde	-	müde
11	müde	-	zuerst müde dann nervös
12	schwindelig	-	müde
	5 x müde	1 x müde	4 x müde 4 x sehr müde

V. Diskussion

1. Auswertung der Schlaftiefen

Erfahrungsgemäß schlafen viele Menschen in ruhiger Umgebung auch vormittags ein.

Wird dazu noch ein sedierendes Mittel verabreicht, erhöht sich die Schlafbereitschaft.

Die Schlafbereitschaft war am größten bei "Z", während das Präparat mit der geringsten müdemachenden Wirkung "Y" war.

Man darf also annehmen, daß es sich dabei um Placebo handelt.

a) Verlauf der Schlafkurven

Die Steilheit des Anstieges der Kurven zeigt an, wie schnell die Versuchspersonen das Schläfrigkeitsstadium A_1 erreichten.

Das war bei

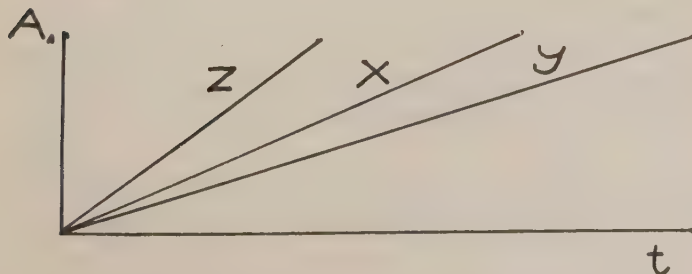
X nach 18 Minuten

Y nach 24 Minuten

Z nach 10 Minuten

Zur Veranschaulichung wurde die Steigung der Kurve als Winkelfunktion

$\operatorname{tg} \alpha = \frac{1}{\text{Einschlafzeit}}$: Schlaftiefe aufgezeichnet.



Ergebnis

Bei "Y" sind die Versuchspersonen am frischesten.

Bei "X" steigt die Müdigkeit an (die Zeit in der A_1 erreicht wird ist um 6 Minuten geringer)

Bei "Z" sind die Versuchspersonen am müdesten (die Zeit in der A_1 erreicht wird ist um 14 Minuten geringer als bei Y)

b) Die Gesamtdauer während der A_1 erreicht oder überschritten wurde, war für

X 38 Minuten

Y 26 Minuten

Z 50 Minuten

Das bedeutet:

Die Versuchspersonen waren bei "Z" zweimal so lange, bei "X" 1,5 mal so lange ermüdet wie bei "Y".

Dabei hielt bei "Z" die Ermüdung so lange an, daß nach 1 Stunde A_1 nicht wieder erreicht wurde.

c) Die Werte der mittleren Schlaftiefe (Abb. 10) sind bei "Z" dreimal, bei "X" 1,3-mal so hoch wie bei "Y", denn bei "Z" war der Anteil tieferer Schlafstadien wesentlich höher als bei "X".

d) Prozentuale Aufteilung der Schlaftiefen (Abb. 8)

B-Stadien bei X = 8 %

Y = 2,5 %

Z = 26,9 % der Versuchszeit.

Wie aus Abb. 8 ersichtlich ist, liegt der hauptsächlichste Unterschied zwischen X und Y in dem Anteil der A_2 Schläfrigkeitsstadien (15,1 % bei X - 6,2 % bei Y)

Die sedierende Wirkung bei "X" war aber im Ganzen doch so gering, daß von 12 Versuchspersonen nur bei einer einzigen eine Schlaftiefe über B_0 erreicht wurde. Auch bei "Y" erreichte eine Person mittleres Schlafstadium, während bei "Z" sechs Versuchspersonen leichten und mittleren Schlaf erreichten.

Die sedierende Wirkung ist also bei "Z" am stärksten, der meßbare Unterschied zwischen "X" und "Y" ist sehr gering.

2. Motorik und Vegetativum

Das L i d f l a t t e r n (12,4,5) ist ein Reflexgeschehen, das während des Einschlafens gedämpft wird und im tiefen Schlaf ganz erlischt.

"Z" dämpft diesen Reflex zweimal so stark wie "Y", zwischen "X" und "Y" ist kaum ein Unterschied.

Anders ist das bei den langsamen A u g e n b e w e g u n g e n (LAB) und den M i k r o b e w e g u n g e n (MV).

Hier zeigt sich überraschend eine Übereinstimmung der Wirkung von "X" und "Z". (Abb. 11 und Zahlenwerte S. 16).

Da die l a n g s a m e n A u g e n b e w e g u n g e n (LAB) während des Einschlafens zunehmen und die Mikrovibration zurückgeht, können wir die Ergebnisse von "Z" auf die stärker sedierende Wirkung dieser Substanz zurückführen.

Bei der wesentlich schwächer sedierenden Wirkung von "X" muß ein anderer Faktor im Spiel sein.

In der nachfolgenden Hypothese wird dieses Phänomen erklärt.

Wir kennen Pendelbewegungen der Augen, die mit dem Labyrinth zusammenhängen, den Nystagmus (24).

Der Nystagmus besteht aus einer langsamen, labyrinthären Phase 1 und einer schnellen, vom optischen Apparat ausgelösten Phase 2.

Bei geschlossenen Augen, wie bei unserem Versuch, kommt nur die langsame Phase 1 infrage.

Die Steuerung dieser Pendelbewegungen erfolgt vereinfacht folgendermaßen:

Die Augenmuskeln werden von den Nn. oculomotorius III und Trochlearis IV sowie abducens VI innerviert.

Die Ursprungskerne dieser Nerven haben über den fasciculus longitudinalis medialis Verbindung mit den Kernen der Cupulaorgane. (Deiters, Rolle, Schwalbe, Bechterew). (Abb. 12)

Die Cupulaorgane teilen dem Vestibulariskerngebiet Drehbewegungen des Kopfes mit.

Über die Verbindung mit den Augenmuskelkernen wird nun aus Drehbewegung des Kopfes und Blickrichtung der Augen der Nystagmus koordiniert.

Der Einfachheit halber wurde auf die anderen Faktoren, wie tonus der Nackenmuskulatur, Stell- und Haltere reflexe, Gleichgewichtshaltung etc., verzichtet.

Es sei hier aber noch erwähnt, daß über den fasciculus long. med. die Innervation des γ -Systems erfolgt. (23,25)

Das γ -System ist für die Intensität der Reflexe verantwortlich. Von der Muskelspindel gehen über das γ -Neuron Impulse sowohl zum Zentrum als auch zu den motorischen Vorderhornzellen, deren Impulse dadurch gefördert oder gehemmt werden können. Dieses System kann sowohl peripher beeinflußt werden durch Überdehnen der Muskelspindel, z.B. beim Stolpern, als auch zentral über den fasc. long. med. und den Kernen mit dem dieser in Verbindung steht.

Auf die Beziehung der Vestibulariskerne zu den schlafregulierenden Zentren im Mesencephalon wurde in letzter Zeit von JOUVET hingewiesen (12 u. Abb.13)

Histochemische Untersuchungen ließen serotoninhaltige Strukturen erkennen, die für den "klassischen" (JOUVET) langsamwelligen Schlaf verantwortlich sind (in der Abb.13 punktiert) und noradrenalinhaltige Formationen, die den paradoxen Schlaf mit rascher cerebraler Aktivität und ausgeschaltetem Muskeltonus, steuern (in Abb.13 schwarz). Beide Strukturen haben Verbindung zu den Vestibulariskernen. Diese Verbindung wird als eine der Ursachen für die während des Schlafes auftretenden Augenbewegungen angenommen.

Bei "X" lag aber die Zahl der langsamen Augenbewegungen (LAB) so hoch wie bei "Z", obwohl die Schlafstadien in Dauer und Qualität wesentlich geringer waren.

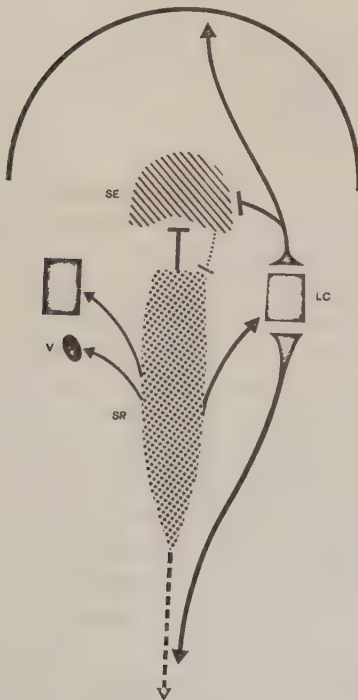
Es kann also eine direkte Beeinflussung des Vestibulariskerngebietes erwogen werden, zumal diese Kerne für Vergiftungen, z.B. durch Alkohol, besonders anfällig sind (23) und dann mit Impulsen reagieren, die Nystagmus auslösen.

Ebenso wäre eine Beeinflussung des γ -Systems im Sinne einer Tonusverminderung denkbar.

Der Zusammenhang zwischen γ -System und Vestibulariskerne wurde oben aufgezeigt.

Das subjektive Schwipsgefühl und der Schwindel mancher Versuchspersonen bei "X" unterstützen diese Hypothese.

Abb. 13



Sehr schematische Darstellung der für die Stadien des Schlafes verantwortlichen Strukturen.

Punktiert: System d. Raphe (SR) das die serotoninhaltigen Neurone beherbergt, die für den leichten Schlaf verantwortlich sind.

schwarz: Locus caeruleus (LC) aus noradrenalinhaltigen Neuronen zusammengesetzt, verantwortlich für die Blockierung d. Muskeltonus (Pfeil n.unten) die Steuerung des paradoxen Schlafes.

Die Vestibulariskerne (V) könnten für die Augenbewegungen während des paradoxen Schlafes verantwortlich sein.

schraffiert: Mesencephales Wecksystem (SE). Die Pfeile zwischen SR und LC zeigen, daß der paradoxe Schlaf durch den leichten Schlaf induziert sein könnte. (Aus M.Jouvet "Regulation neuro-humorale des états de sommeil" in "Biologie v. Klinik des Zentralnervensystems", S.132 Sandoz Basel 1967)

Die Mikrovibration (MV) ist Ausdruck der motorischen Aktivität (4,5,12).

Obwohl "X" wesentlich weniger ermüdet als "Z", ist die Dämpfung der MV gleich stark. (Abb.14)

Die Ursache dieser Dämpfung liegt in der Blockierung der motorischen Vorderhornzellen, denn diese sind letztlich für jede Muskelzuckung verantwortlich.

Ob aber eine Vorderhornzelle einen Reiz weitergibt, ist abhängig von

bahnenden Strukturen:

aktivierende Formatio reticularis
Vestibulariskerne
Pallidum
Cortex

oder hemmenden Strukturen:

inhibitorische Formatio reticularis
Striatum
Cerebellum
Cortex (Abb. 15)

Die bahnenden Impulse laufen hauptsächlich über den Tractus reticulospinalis ventralis, das extrapyramidale mot. System und den Tr. vestibulospinalis.

Die hemmenden Impulse gelangen im Wesentlichen über den Tr. vestibulospinalis lateralis in die Peripherie.

Ob die Abnahme der mot. Aktivität bei "X" ihre Ursache in einer verstärkten Hemmung oder in einer verminderten Bahnung hat, bleibt dahingestellt, zumal die Verhältnisse in Wirklichkeit viel komplexer sind und Bahnung und Hemmung nicht so schematisch voneinander getrennt sind wie es oben angeführt wurde.

Da aber die Analyse der LAB (S.22/24) schon auf eine gewisse Beeinflussung des Vestibulariskerngebietes schließen ließ, könnte man die Abnahme der MV, neben anderem, auf eine Hemmung der Vestibulariskerne zurückführen, wofür aber schlüssige Beweise fehlen.

Zusammenfassend läßt sich daher nur sagen:

Da bei "X" keine besondere Schlafneigung, jedoch eine Abnahme der MV in demselben Maße wie bei "Z" bestand, kann man eine diencephal-mesencephale Wirkung von "X" ohne Einfluß auf die schlafregulierenden Zentren annehmen. Weiteren Aufschluß könnte vielleicht eine Erprobung von "X" bei Parkinson'scher Erkrankung bringen.

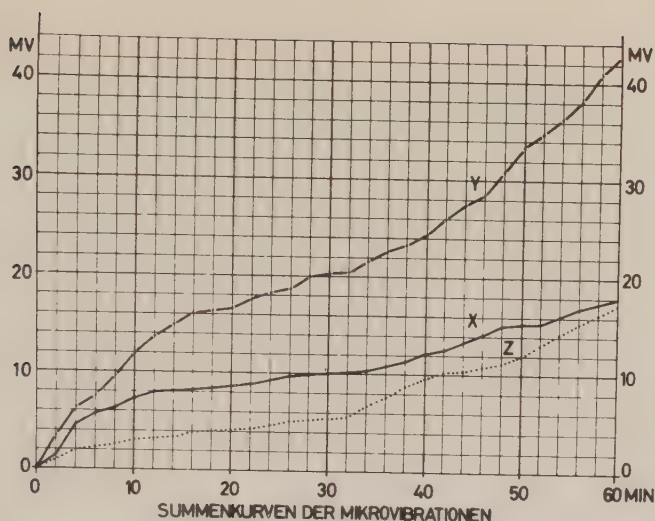


Abb. 14



Abb. 15 Schematische Darstellung des Katzengehirns mit den bahnenden u. hemmenden extrapyramidalen Systemen
Hemmungsfelder: punktiert
1) Cortex 2) Striatum 3) Kleinhirn 4) Formatio reticul.
Bahnungsfelder: schraffiert
5) Formatio ret. 6) Vestibulariskerne ()
Nach LINDSLEY, SCHREINER u. MAGOUN: J. of Neurophysiol.
12 197 (1949). Aus REIN SCHNEIDER "Physiologie des Menschen" Springer 1966 S. 572

Auf P u l s und A t m u n g hat keines der drei Präparate einen Einfluß.

Der B l u t d r u c k wird durch "Z" systolisch etwas gesenkt.

Die subjektiven Aussagen bestätigen die Messungen:

"Z" ermüdet sehr und nachhaltig

"X" macht müde und schwindelig

"Y" zeigt fast keine Wirkung.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

Das in klinischer Erprobung stehende Analgeticum BAYER 4503 wurde im Doppelblindversuch an zwölf gesunden Versuchspersonen auf eine müdemachende Wirkung getestet.

Es standen die äußerlich gleichen Präparate BAYER 4503 "X" (Pyrazolon), "Y" (Placebo) und "Z" (Atosil^R Prometazin) zur Verfügung.

Es handelte sich dabei um Tagschlafversuche, die zwischen 8 und 11 Uhr stattfanden.

Eine Stunde nach Tabletteneinnahme wurden EEG, Oculogramm, Mechanogramm, EKG und Atmung registriert.

Außerdem wurde vor Tabletteneinnahme, vor und nach dem Versuch der Blutdruck gemessen.

Dabei ergab sich:

- 1) Die Substanz ;Y" (Placebo) hatte die geringste schläfrigmachende Wirkung;
- 2) Die Substan~~z~~ "Z" (Prometazin) hatte eine geringe schläfrigmachende Wirkung;
- 3) Die Substan~~z~~ "X" (Pyrazolon) hatte eine geringe schläfrigmachende Wirkung;
- 4) Die Wirkung auf die langsamen Augenbewegungen ist bei "X" (Pyrazolon) und "Z" (Prometazin) die gleiche. Es wird daher bei "X" eine spezifische Beeinflussung des Vestibularis-Kerngebietes angenommen.

- 5) Die Dämpfung der Mikrovibration ist bei "X" (Pyrazolon) und "Z" (Prometazin) gleich stark.

Daraus wird ebenfalls auf eine spezifische Dämpfung der Motorik und ein Absinken des Muskeltonus bei "X", ohne schlafmachenden Effekt geschlossen.

- 6) Puls und Atemfrequenz bleiben bei allen Substanzen stabil.

- 7) Der Blutdruck sinkt bei "Z" (Prometazin) etwas, wie im Schlaf.

- 8) Der weiblichen Versuchsperson 6 wurde es 100 Minuten nach Einnahme von "Z" (Prometazin) schlecht.

VII L i t e r a t u r

1. ANTERHOFF, H.
Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart, 4.Auflage 1966 (272 ff)
2. ASERINSKY, E. und KLEITMAN, N.
Two Types of ocular Motility occurring in Sleep
J. appl.Physiol. 8 (1955) 1-10
3. BÜRGER-PRINZ, H. und FISCHER, P.A.
Schlaf, Schlafverhalten, Schlafstörung
Forum der Psychiatrie 18, Stuttgart 1967
4. DEMENT, W.C. and KLEITMAN, N.
Cyclic Variations in EEG during Sleep and their
Relation to Eye Movements, Body Motility and
Dreaming.
EEG-clin.Neurophysiol. 9 (1957) 673-689
5. DEMENT, W.C. and WOLPERT, E.A.
The Relation of Eye Movements, Body Motility
and external Stimuli to Dream Content.
J.exp.Psychol. 55 (1958) 543
6. FINCKH, R. und KUGLER, J.
Eignung verschiedener Mittel für das Schlaf-EEG.
Arzneimittel-Frschg. (Drug Res.) 14 (1964) 969-972
7. GIBBS, F.A. and GIBBS, E.L.
Atlas of Electroencephalographic, Vol. 3
Cambridge (1964)
8. HEINZLER-RÖDL, W.
Vergleichende Untersuchungen über den schlaf-
machenden Effekt eines Harnstoffderivates
Dissertation München 1968
9. HESS, W.R.
Hypothalamus und Thalamus
Experimental-Dokumente
Thieme-Verlag Stuttgart 2. Auflage 1968
10. HUBER, H.W.
Tierversuch mit BAYLER 4503
Dissertation München 1963

11. JOUVET, M. Régulation neuro-humérale des états de sommeil
zitiert in "Biologie und Klinik des Zentral-
nervensystems", Sandoz, Basel (1967) 132-145
12. KUGLER, I. Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
Thieme-Verlag, Stuttgart (1966) 2. Auflage
13. KUHLO, W. Das Hirnstrombild im Schlaf
Münchn.Med.Wschr. 38 (1965) 1842-1849
14. LANDOIS-ROSEMANN
Lehrbuch der Physiologie des Menschen
Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin
(1962) 729 ff
15. LOOMIS, A.L. HARVEY, E.N. HOBART G.A.
Distribution of disturbance patterns in
human EEG, with spec. refer. to sleep
C.C. Thomas, Springfield (1938) 413-430
16. LANGLEY, J. N.
The autonomic nervous system
zitiert in 23
17. LUCE, G.G. SEGAS, J.
Der Mensch verschläft ein Drittel seines Lebens
Scherz, Bern-München (1967)
18. MAGOUN, H.W.
Caudal and cephalic influences of brain to
reticular formation
Physiol.Rev. 30 (1950) 459-460 ✓
19. MARCHIAFA, P.L. and POMPEIANO
Pyramidal influences on spinal cord
during desynchronized sleep
Arch. ital.Biol. 102 (1964) 500 - 529
zitiert in: Berichte über die gesamte
Physiologie und exp. Pharmakol.
Springer, Berlin (1965) Band 276, Heft 1, 69 - 70
20. MARON, L. and RECHTSCHAFFEN, A. and WOLPERT, E.A.
Sleep Cycle during Napping
Arch.gen. Psychiat. 11 (1964) 503 - 508

21. MARTIN-NEGWER

Org.Chem. Arzneimittel
Akademie-Verlag, Berlin 3. Auflage (1966)

22. MÜLLER, L R.

Über den Schlaf mit Beiträgen zur Physiologie
und Pharmakologie des Schlafes
von E. Wöhlisch, Urban u.Schwarzenberg Verlag
München (1948)

23. REIN-SCHNEIDER

Physiologie des Menschen
Thieme-Verlag, Berlin (1966) 437-645

24. ROTH, B.

L'EEG dans le Narkolepsie cabalepsie
EEG.clin.Neuroph. (1964) 170 - 190

25. SOBOTTA-BECKER

Atlas der Anatomie des Menschen
Urban u.Schwarzenberg Verlag, München (1964)

26. GRAY, Walter

Das lebende Gehirn
Knaur Verlag, Köln (1961)

27. WILLIAMS et ALLI, R.L.

Schlafmuster im EEG bei Erwachsenen
Electroencephalography clin.Neurophysiol. 17
(1964) 376 - 381

28. ZICKGRAF, H.

Das Hypokinegramm im Vergleich zum doppelten
Blindversuch bei der Beurteilung eines neuen
Schlafmittels
Arztl. Forschung, 18 (1964) 427 - 429

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des Themas, die Auswertung der elektroencephalographischen Kurven, für die Ratschläge und anregenden Diskussionen.

Besonders danke ich Frau M. Laub, der technischen Leiterin der EEG-Abteilung der Poliklinik der Universität, welche mir viel Arbeit abgenommen und manchen guten Rat für die technische Durchführung meiner Arbeit gegeben hat.

Herrn Ing. H. Müller sei für die Hilfe bei der Lösung der mathematischen Aufgaben gedankt.

L e b e n s l a u f

Am 21.1.1941 wurde ich in Augsburg als Sohn des Ingenieurs Emil Otto Wittmann und seiner Ehefrau Eva, geb. Henning, geboren.

1961 machte ich das Abitur am Realgymnasium in Icking.

Danach diente ich zwei Jahre lang in der Bundeswehr, zuletzt als Leutnant im Sanitätswesen der Luftwaffe.

1963 begann ich das Medizinstudium in Graz, wo ich 1966 das Physikum bestand.

Das erste klinische Semester studierte ich in Würzburg, von wo ich 1967 nach München überwechselte.

Am 14. Dezember 1969 beendete ich das Staatsexamen.

